

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

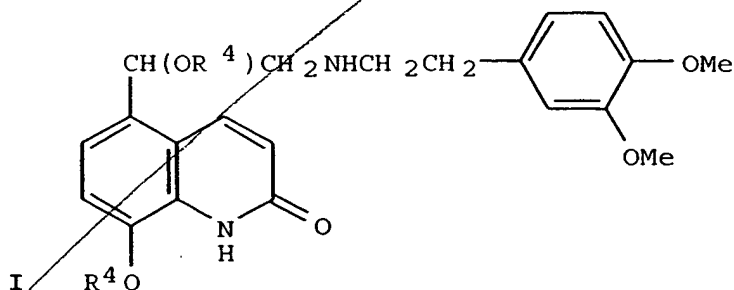
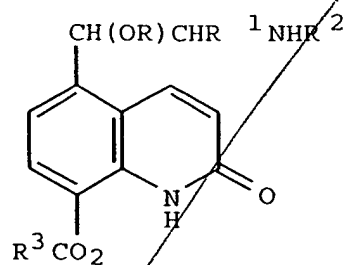
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



II

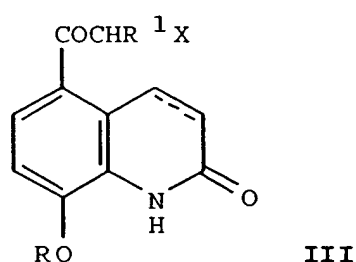
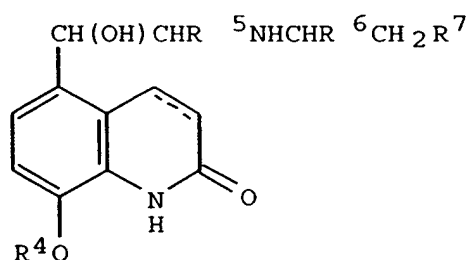
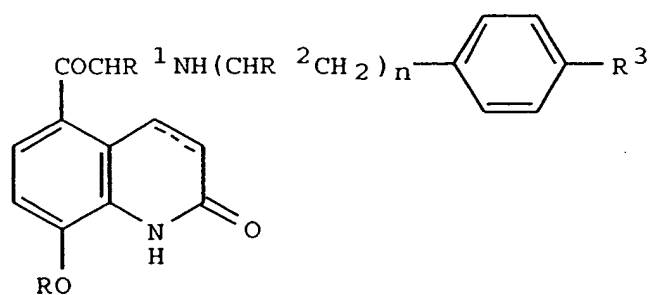
Answer 31:

Bibliographic Information

Carbostyryl derivatives. Yoshizaki, Shiro; Tamada, Shigeharu; Nakagawa, Kazuyuki. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Japan. Kokai (1977), 8 pp. CODEN: JKXXAF JP 52083379 19770712 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 75-157140 19751226. CAN 88:6752 AN 1978:6752 CAPLUS

Abstract

Four-5-(α -substituted aminoalkanoyl)carbostyryl derivs. I ($R = H, Me$; $R^1 = H, alkyl$; $R^2 = H, Me$; $R^3 = H, Me, MeO$; $n = 0, 1$) and 4 5-[(2-substituted amino-1-hydroxy)alkyl]carbostyryls II ($R^4 = H, Me, PhCH_2$; $R^5 = H, alkyl$; $R^6 = H, Me$; $R^7 = PhO, Ph, 4-MeOC_6H_4$) were prepd. by reaction of III ($X = halo$) with $H_2N(CHR^2CH_2)_nC_6H_4R^3-4$ followed by redn. if needed. I and II had β -sympathomimetic, anticonvulsant, antihypertensive, etc., activities. Thus, stirring 5 g 5-(α -bromopropionyl)-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl with 20 g 4-MeOC₆H₄CH₂CH₂NH₂ 6 h at room temp. gave, after treatment with 47% HBr, 3.6 g 5-[α -(2-p-methoxyphenylethyl)aminopropionyl]-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-HBr (IV). Hydrogenation of 1.5 g IV, over Pd-black, gave 1.2 g 5-[[1-hydroxy-2-(2-p-methoxyphenylethyl)amino]propyl]-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-HBr.



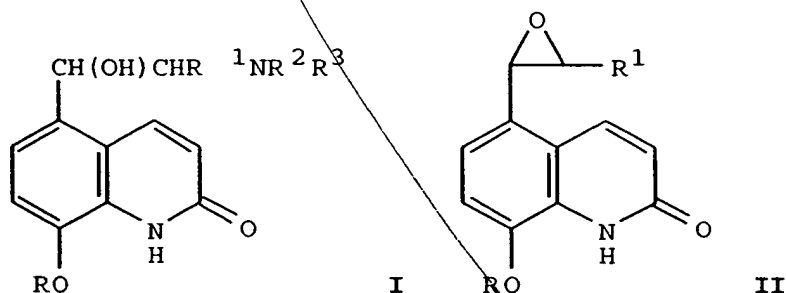
Answer 32:

Bibliographic Information

5-[(2-Alkylamino-1-hydroxy)alkyl]carbostyryl derivatives. Nakagawa, Kazuyuki; Yoshizaki, Shiro; Tanimura, Kaoru; Tamada, Shigeharu. (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). Japan. Kokai (1976), 8 pp. CODEN: JKXXAF JP 51136678 19761126 Showa. Patent written in Japanese. Application: JP 75-60054 19750519. CAN 87:68179 AN 1977:468179 CAPLUS

Abstract

Nine title derivs. I (R = H, Me; R¹ = H, Et; NR²R³ = Me₂CHNH, EtNH, PhCHMeNH, cyclohexylamino, piperidino, morpholino, etc.) were prepd. by treating II with HNR²R³. I are bronchodilating, vasodilating, or hypotensive agents (no data). Thus, 3.0 g 5-(1,2-epoxybutyl)-8-hydroxycarbostyryl in MeOH was stirred with 10 mL iso-PrNH₂ 5 h at 60° to give, after treatment with HCl, 0.6 g I.HCl (R¹ = Et, R² = iso-Pr, R = R³ = H).



公開特許公報

昭52—83379

⑤Int. Cl. ²	識別記号	⑥日本分類	庁内整理番号	④公開 昭和52年(1977)7月12日
C 07 D 215/26		16 E 432	7009—44	
C 07 D 405/12 //		30 G 133.32	6617—44	発明の数 2
A 61 K 31/47	AAA	30 H 123.1	5921—44	審査請求 未請求
	AAF	30 H 111.3	5921—44	
	AAU	30 H 321.5	5921—44	
	AAV	30 H 43	5921—44	
	ABE	30 H 22	5921—44	
	ABF	30 H 321.31	5921—44	
	ABS	30 H 23	5921—44	
	ABU	30 H 1	5921—44	
	ACX			

(全 8 頁)

⑤カルボスチリル誘導体の製造法

⑦出 願 人 大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目
9番地

②特 願 昭50—157140

②出 願 昭50(1975)12月26日

⑦代 理 人 弁理士 三枝英二 外1名
最終頁に続く

⑦発 明 者 吉崎司郎

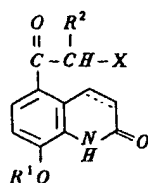
鳴門市撫養町齊田字西発41の5

明 細 書

発明の名称 カルボスチリル誘導体の製造法

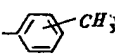
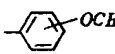
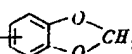
特許請求の範囲

1 一般式

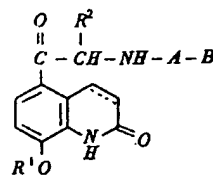


[式中 R^1 は水素原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルキル基を有するアルキル基を、 R^2 は水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を、 X はハロゲン原子を、3,4位の点線は飽和若しくは二重結合をそれぞれ示す。]
で表わされる5-(α -ハロアルカノイル)カルボスチリル誘導体と、一般式

H_2N-A-B

[式中 A は側鎖に炭素数1～3のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数1～4のアルキレン基、ベンゼン環に直結する酸素原子を有し且つ側鎖に炭素数1～3のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数1～4のアルキレンオキシ基又はベンゼン環とアミノ基を介する飽和結合を示す。 B はフエニル基、, , 又は  を示す。]

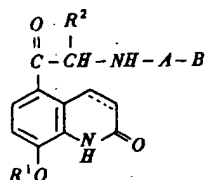
で表わされるアミンとを脱ハロゲン化水素縮合反応させることを特徴とする、一般式



〔式中 R^1 、 R^2 、 A 、 B 及び 3,4 位の点線は上記に同じ。〕

で表わされる 5-(α -置換アミノアルカノイル)カルボスチリル誘導体の製造法。

2 一般式



〔式中 R^1 は水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基又は炭素数 1~4 のアルキル基を有するアルキル基を、 R^2 は水素原子又は炭素数 1~3 のアルキル基を、 A は側鎖に炭素数 1~3 のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数 1~4 のアルキレン基、ベンゼン環に直結する酸素原子

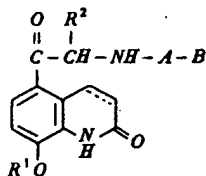
に同じ。〕

で表わされる 5-〔(2-置換アミノ-1-ヒドロキシ)アルキル〕カルボスチリル誘導体の製造法。

発明の詳細な説明

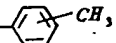
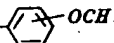
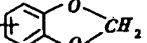
本発明は新規なカルボスチリル誘導体の製造法に関する。

本発明で得られるカルボスチリル誘導体は、一般式

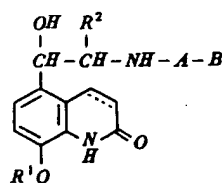


〔I〕

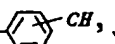
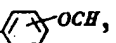
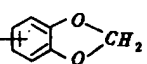
〔式中 R^1 は水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基又は炭素数 1~4 のアルキル基を有するアルアル

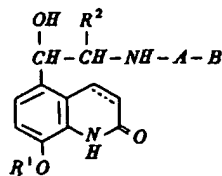
子を有し且つ側鎖に炭素数 1~3 のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数 1~4 のアルキレンオキシ基又はベンゼン環とアミノ基を介する飽和結合をそれぞれ示す。 B はフェニル基、, , 又は  を、3,4 位の点線は飽和若しくは二重結合をそれぞれ示す。〕

で表わされる 5-(α -置換アミノアルカノイル)カルボスチリル誘導体を還元することを特徴とする、一般式



〔式中 R^1 、 R^2 、 A 、 B 及び 3,4 位の点線は上記

キル基を、 R^2 は水素原子又は炭素数 1~3 のアルキル基を、 A は側鎖に炭素数 1~3 のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数 1~4 のアルキレン基、ベンゼン環に直結する酸素原子を有し且つ側鎖に炭素数 1~3 のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数 1~4 のアルキレンオキシ基又はベンゼン環とアミノ基を介する飽和結合をそれぞれ示す。 B はフェニル基、, , 又は  を、3,4 位の点線は飽和若しくは二重結合をそれぞれ示す。〕で表わされる 5-(α -置換アミノアルカノイル)カルボスチリル誘導体及び一般式




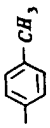
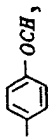

〔II〕


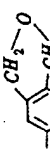
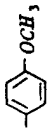

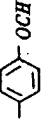
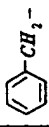
〔式中 R^1 、 R^2 、 A 、 B 及び 3, 4 位の点線は上記に同じ〕で表わされる 5 - ((2 - 置換アミノ - 1 - ヒドロキシ) アルキル) カルボスチリル誘導体である。

本発明で得られる化合物はいずれも新規化合物であり、 β -アドレナリン作動神経刺激作用、抗癌作用、降圧作用、脱コレステロール作用、消炎作用、冠拡張作用、抗アレルギー作用、抗パーキンソン氏病作用、利尿作用、抗ヒールス作用、 β -アドレナリン作動神経遮断作用等を有し医薬品として重要な化合物である。

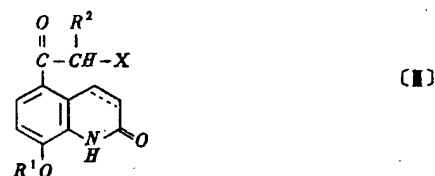
式〔I〕及び式〔II〕の化合物で代表的なものを第 1 表に示す。

第 1 表

3, 4 位の点線	B	A	R^2	R^1
二重結合		$-(CH_2)_2-$	H	H
二重結合		$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ -CH-(CH_2)_n- \end{matrix}$	CH_3-	$CH_3CH_2CH_2-$
飽和結合		$\begin{matrix} CH_3 & CH_3 \\ & \\ -CH- & -CH- \end{matrix}$	$CH_3CH_2CH_2-$	CH_3CH_2-
二重結合		$-(CH_2)_4-$	H	CH_3-

飽和結合	飽和結合	飽和結合	二重結合	二重結合
				
$-CH_2-O-$	$-(CH_2)_3-O-$	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ -C-CH_2-O- \end{matrix}$	-	$-CH_2-$
CH_3CH_2-	H	CH_3-	H	CH_3-
H	H	CH_3-	C_2H_5-	

式〔I〕で表わされる 5 - (α - 置換アミノアルカノイル) カルボスチリル誘導体は一般式



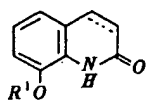
〔式中 R^1 、 R^2 及び 3, 4 位の点線は上記に同じ、 X はハロゲン原子を示す。〕で表わされる 5 - (α - ハロアルカノイル) カルボスチリル誘導体と、一般式



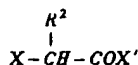
〔式中 A 及び B は上記に同じ〕で表わされるアミンとを脱ハロゲン化水素縮合反応させることにより製造される。

本発明の出発原料の 1 つである式〔II〕の化合物

は新規化合物であり、例えば一般式



〔式中 R^1 及び 3,4 位の点線は上記に同じ〕で表わされる公知のカルボスチリル誘導体と一般式



〔式中 R^2 及び X は上記に同じ、 X' は X と同一又は相異なってハロゲン原子を示す。〕で表わされる α -ハロアルカン酸ハライドとを、塩化アルミニウム等のフリーデル-クラフツ触媒の存在下、二硫化炭素、ニトロベンゼン等の溶媒中で -10°C ~ 溶媒の沸点の温度範囲で反応させることにより製造される。

本発明の他の 1 つの出発原料である式〔IV〕の化

式〔I〕で表わされる 5-〔(2-置換アミノ-1-ヒドロキシ)アルキル〕カルボスチリル誘導体は、上記で得られた式〔I〕の化合物を還元することにより製造される。

還元方法としては従来公知のものを広く使用でき、その具体例としては例えばナトリウムボロンヒドリド、リチウムアルミニウムヒドリド等の水素化剤を用いる方法、パラジウム、パラジウム黒、白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下で接触還元する方法等を例示できる。

水素化剤を用いる場合には式〔I〕の化合物に対して通常 0.5 ~ 5 倍モル程度、金属触媒を用いる場合には式〔I〕の化合物に対して通常 0.1 ~ 0.5 重量程度用いられる。金属触媒を用いる場合には 1 ~ 10 気圧程度の水素圧下で還元を行なうのが

化合物としては公知のものを広く使用でき、例えばアニリン、*p*-メトキシアニリン、アンフィタミン、*p*-メトキシアンフィタミン、1-メチル-2-フェニルエチルアミン、3',4'-メチレンジオキシアンフィタミン、*p*-メトキシフェネチルアミン、1-メチル-3-フェニルプロピルアミン、*p*-メチルアンフィタミン等を例示できる。

上記縮合反応は一般には式〔IV〕のアミンを過剰に用いて無溶媒中或は水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル等の適当な溶媒中で行なわれる。該縮合反応の反応温度は通常室温 ~ 溶媒の沸点の範囲程度でよく、通常 0.5 ~ 10 時間で反応は容易に進行し、式〔I〕で表わされる 5-〔 α -置換アミノアルカノイル〕カルボスチリル誘導体が製造される。

よい。

上記還元反応は水素化剤を用いる場合には水、メタノール、エタノール、酢酸、テトラヒドロフラン等の適当な溶媒中で、金属触媒を用いる場合には水、メタノール、エタノール等の溶媒中で通常氷水冷下 ~ 溶媒の沸点の温度範囲で約 0.5 ~ 13 時間程度で容易に進行し、式〔II〕で表わされる 5-〔(2-置換アミノ-1-ヒドロキシ)アルキル〕カルボスチリル誘導体が製造される。

上述のようにして得られた式〔I〕及び式〔II〕の化合物は、ろ過、洗浄、再結晶等の公知の手段によって分離、精製することができる。本発明化合物はいずれもアミン誘導体であり水に不溶の場合が多いが、生理的に許容される塩酸塩、硫酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩等の酸付加塩とする等医

薬品として必要な水溶性を持たせることができる。

以下に参考例及び実施例を掲げて本発明を説明する。

参考例 1

8-メトキシカルボスチリル 10g、ニトロベンゼン 15ml 及び α -プロモブチリルブロマイド 30g を混和し、氷冷下無水塩化アルミニウム 32g を徐々に加えた後 55~60℃ で 4 時間攪拌する。反応液を氷水 200ml に注入し、生成する析出物を浮取次いでエタノール洗浄後メタノールより再結晶して融点 169~170℃ の 5-(α -プロモブチリル)-8-メトキシカルボスチリル 11.5g を得る。

参考例 2

8-メトキシカルボスチリル 7g、クロロアセ

再結晶して白色結晶の 5-[(1-メチル-2-フエニルエチル)アミノアセチル]-8-ヒドロキシカルボスチリル塩酸塩 1 水和物 11.2g を得た。

m.p. 295~297℃ (分解)

実施例 2

5-(α -プロモブチロピオニル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 5g に (2- p -メトキシフエニルエチル)アミン 20g を加えて室温で 8 時間攪拌後、石油エーテルで過剰のアミンを抽出、除去し更に析出物をエーテルで洗浄後メタノールを加えて溶解した。メタノール層に 4.7% 臭酸を加えて $pH \approx 1$ として不溶物を浮去し、濃縮、乾固した。残留物をメタノール-エーテルより再結晶して白色結晶の 5-[4-(2-

チルクロライド 9g 及びニトロベンゼン 10ml を混和し、氷冷下無水塩化アルミニウム 21g を徐々に加えた後 60~65℃ で 4 時間攪拌する。反応液を氷水 500ml に注入し、生成する析出物を浮取次いでエタノールで洗浄後メタノールより再結晶して融点 243~244℃ の 5-クロロアセチル-8-メトキシカルボスチリル 8.5g を得る。

実施例 1

5-クロロアセチル-8-ヒドロキシカルボスチリル 10g にエタノール 50ml 及び 1-メチル-2-フエニルエチルアミン 20g を加え 30~40℃ で 8 時間攪拌後、エタノールを留去し残留物をエーテルで十分に洗浄した。得られた固化物をエーテルに溶解し、次いで濃塩酸を加えて $pH \approx 1$ とし、再度濃縮した。残留物をエーテルより

5-(p -メトキシフエニルエチル)アミノプロピオニル)-8-メトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル臭化水素塩 3.6g を得た。

m.p. 198~201℃ (分解)

実施例 3~4

実施例 1 と同様に操作して下記化合物を得た。

実施例 3	5-[(1-メチル-2- p -メトキシフエニルエチル)アミノブチリル]-8-ヒドロキシカルボスチリル臭化水素塩 1 水和物 m.p. 281~283℃ (分解)、白色結晶
実施例 4	5-(p -メチルアニリノアセチル)-8-ヒドロキシカルボスチリル 1 水和物 m.p. 211~214℃ (分解)、白色結晶

実施例 5

8-ベンジルオキシ-5-[(1-メチル-2-

－フエノキシエチル)アミノアセチル]カルボスチリル塩酸塩2gにメタノール50mlを加え、氷水冷攪拌下苛性カリ－メタノール溶液を加えて弱アルカリ性とし、ナトリウムボロンヒドリド1.2gを少量ずつ加え更に室温で1時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて $pH \approx 1$ として析出物を濾去し、次いで濾液を濃縮、乾固し、更にメタノールを加えて濃縮乾固した。残留物にアセトンを加えて結晶化、濾取し、少量の濃塩酸で洗浄後、エタノール－エーテルより再結晶して白色結晶の8－ベンジルオキシ－5－[(1-ヒドロキシ-2-(1-メチル-2-フエノキシエチル)アミノ)エチル]カルボスチリル塩酸塩1水和物1.4gを得た。

m.p. 192 ~ 194℃ (分解)

実施例 7	5-[(1-ヒドロキシ-2-(1-メチル-2- <i>p</i> -メトキシフェニルエチル))チル]-8-ヒドロキシカルボスチリル塩酸塩2水和物 m.p. 246 ~ 247℃ (分解)、白色結晶
実施例 8	5-[(1-ヒドロキシ-2-(1-メチル-3-フェニルプロピル))エチル]-8-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル塩酸塩2水和物 m.p. 249 ~ 252℃ (分解)、白色結晶

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二
(ほか 1名)

実施例 6

5-[α -(2-*p*-メトキシフェニルエチル)アミノプロピオニル]-8-メトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル臭化水素塩1.5gにパラジウム黒0.4g及び水100mlを加え水素圧5気圧、60℃で12時間接触還元したのち触媒を濾去し、濾液を濃縮、乾固した。残留物を水より再結晶して白色結晶の5-[(1-ヒドロキシ-2-(2-*p*-メトキシフェニルエチル)アミノ)プロピル]-8-メトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル臭化水素塩4水和物1.2gを得た。

m.p. 173 ~ 175℃ (分解)

実施例 7 ~ 8

実施例5と同様に操作して下記化合物を得た。

第1頁の続き

⑤ Int.Cl²

識別記号
ADN
ADY

(C 07 D 405/12
C 07 D 215/26
C 07 D 317/58)

⑦発明者 玉田重晴
徳島市北常三島町3丁目24の2
⑦発明者 中川量之
徳島市川内町大松774番地

手続補正書 (自発)

昭和51年8月30日

特許庁長官 片山石郎 殿

1. 事件の表示

昭和50年特許願第157140号

2. 発明の名称

カルボステリル誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田区2丁目9番地
名 称 大塚製薬株式会社

4. 代理人

大阪市東区平野町2の10 平和ビル内 電話06-203-0941
(521) 弁理士 三 枝 英 二

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正により増加する発明の数

7. 補正の対象 明細書中特許請求の範囲の項及び 発明の詳細な説明の項

8. 補正の内容

別紙添附の通り

開昭52-83379(7)

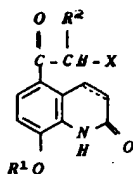
補正の内容

- 1 明細書中特許請求の範囲を別紙の通り訂正する。
- 2 明細書中第5頁下から第1行「炭素数1-4のアルキル基を有する」とあるを「アルキル部分の炭素数が1-4である」に訂正する。
- 3 明細書中第12頁第3-4行「1-メチル-2-フェニルエチルアミン」とあるを「1-メチル-2-フェノキシエチルアミン」に訂正する。
- 4 明細書中第16頁下から第2行及び下から第1行「エーテル」とあるを夫々「エタノール」に訂正する。

(以上)

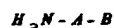
特許請求の範囲

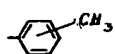
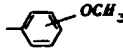
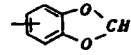
1 一般式

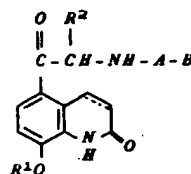


(式中 R^1 は水素原子、炭素数1-4のアルキル基又はアルキル部分の炭素数が1-4であるアルアルキル基を、 R^2 は水素原子又は炭素数1-3のアルキル基を、 X はハロゲン原子を、3,4位の点線は飽和若しくは二重結合をそれぞれ示す。

で表わされる5-(α -ハロアルカノイル)カルボステリル誘導体と、一般式



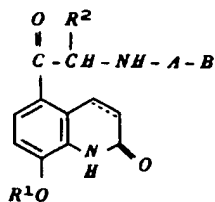
(式中 A は側鎖に炭素数1-3のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数1-4のアルキレン基、ベンゼン環に直接する酸素原子を有し且つ側鎖に炭素数1-3のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数1-4のアルキレンオキシ基又はベンゼン環とアミノ基を介する飽和結合を示す。 B はフェニル基、 を示す。 又は  を示す。)で表わされるアミンとを脱ハロゲン化水素縮合反応させることを特徴とする、一般式



(式中 R^1 、 R^2 、 A 、 B 及び 3,4 位の点線は上記に同じ。)

で表わされる 5-(α -置換アミノアルカノイル)カルボスチリル誘導体の製造法。

2. 一般式

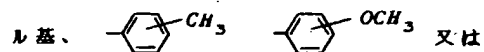


(式中 R^1 は水素原子、炭素数 1~4 のアルキル基又は アルキル部分の炭素数が 1~4 である アルアルキル基を、 R^2 は水素原子又は炭素数 1~3 のアルキル基を、 A は側鎖に炭素数 1~3 のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数

(式中 R^1 、 R^2 、 A 、 B 及び 3,4 位の点線は上記に同じ。)

で表わされる 5-(2-置換アミノ-1-ヒドロキシ)アルキル)カルボスチリル誘導体の製造法。

1~4 のアルキレン基、ベンゼン環に直結する酸素原子を有し且つ側鎖に炭素数 1~3 のアルキル基を有し若しくは有しない炭素数 1~4 のアルキレンオキシ基又はベンゼン環とアミノ基を介する飽和結合をそれぞれ示す。 B はフェニル基、



を、3,4 位の点線は飽和若しくは二重結合をそれぞれ示す。)

で表わされる 5-(α -置換アミノアルカノイル)カルボスチリル誘導体を還元することを特徴とする、一般式

